

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-112926

(43)Date of publication of application : 14.05.1991

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

A61K 9/20

A61K 47/34

(21)Application number : 01-249919

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(22)Date of filing : 26.09.1989

(72)Inventor : NAKAKURA MASASHI
SHODA TOMOAKI

(54) PERCUTANEOUS ABSORBABLE PHARMACEUTICAL

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a percutaneous absorbable pharmaceutical capable of exhibiting constant releasability with the water content in the pharmaceutical by dissolving a medicinal compound in a hydrous solvent, impregnating a water-swellable polymer with the resultant solution, dispersing the impregnated polymer in a silicone elastomer and forming the prepared dispersion.

CONSTITUTION: A percutaneous absorbable pharmaceutical obtained by completely dissolving a medicinal compound having percutaneous absorbability in water or an organic solvent (generically named a hydrous solvent) containing water, then impregnating a water-swellable polymer, such as a cellulosic derivative, starch derivative or PVA, with the resultant solution, providing a pasty mixture, homogeneously mixing the obtained mixture with a silicone elastomer and forming the prepared mixture. The composition of the aforementioned pharmaceutical is normally within the range of 0.01-50wt.% medicinal compound, 2-65wt.% hydrous solvent, 1-50wt.% water-swellable polymer and 20-97wt.% silicone elastomer. The drug releasability is enhanced with increasing water content in the pharmaceutical and can be readily regulated.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報(A)

平3-112926

⑤Int.Cl.⁵A 61 K 9/70
9/20
47/34

識別記号

3 2 6

U
B

庁内整理番号

7624-4C
7624-4C
7624-4C

⑬公開 平成3年(1991)5月14日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑭発明の名称 経皮吸収製剤

⑮特 願 平1-249919

⑯出 願 平1(1989)9月26日

⑰発明者 中 倉 政 司 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188
 ⑱発明者 正 田 友 章 静岡県駿東郡長泉町納米里410-1
 ⑲出 願 人 協和醗酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

明 細 書

1. 発明の名称

経皮吸収製剤

2. 特許請求の範囲

経皮吸収性を有する医薬化合物を水または水を含有する有機溶媒に溶解して、水膨潤性高分子に含浸させ、これをシリコンエラストマーに分散させ成形した経皮吸収製剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、医薬品等の分野で有用な経皮吸収製剤に関する。

従来の技術

経皮吸収製剤はドラッグ・デリバリー・システムの進歩とともに近年著しく発展している。その基剤としては、生体にとって安全性の高いシリコンエラストマーが採用されているがシリコンエラストマーからの薬物放出性は一般的に極めて低く、スコポラミンなどのように有効投与量が小さい薬

物に限り、シリコンエラストマーが用いられている。

シリコンエラストマーからの薬物放出性を改善するために製剤中に脂肪酸エステルまたは糖アルコールなどの添加物を含有させる方法が知られている(特開昭63-68528)が、この方法で製造した製剤はシリコンエラストマー中に薬物が固体状態で分散しているため、その放出性は一定でなく、また製剤中に放出せずに残存している薬物の割合も大きい。

薬物放出性を一定にするために薬物をミリスチン酸イソプロピル等の溶媒に溶解させ、皮膚の角質層から水を吸収させたときに膨潤する物質を添加して製造した製剤が知られている(特開昭62-108812)が、皮膚の角質層に含有される水分量は個体差があり、また角質層の状態によっても変動するため皮膚に投与したときに皮膚の角質層から水分を吸収し膨潤する該製剤は、角質層に含有される水分量により薬物の放出性が左右され、個体差あるいは角質層の状態に関係なく薬物

放出性を一定に保つことは困難である。

発明が解決しようとする課題

皮膚に投与したときに皮膚の角質層の水分含有量に左右されることなく、一定の放出性を有する経皮吸収製剤が求められている。

課題を解決するための手段

本発明者らは、薬物を水または水を含む有機溶媒に溶解し、水膨潤性高分子にあらかじめ含浸させた後にシリコンエラストマー中に分散させ成形した経皮吸収製剤は、皮膚に投与したときに皮膚の角質層の水分含有量に左右されることなく、製剤中に含まれる水分量により一定の薬物放出性を有することを見出し本発明を完成させた。

本発明は経皮吸収性を有する医薬化合物を水または水を含有する有機溶媒（以下、含水溶媒と総称する。）に溶解して、水膨潤性高分子に含浸させ、これをシリコンエラストマーに分散させ成形した経皮吸収製剤に関する。

本発明において使用される有効成分としての医薬化合物（薬物）とは経皮吸収製剤として有用な

■酸系などの催眠剤、フロセミド、サリチル酸ナトリウム、チオプロミンなどの利尿剤、塩酸プロプラノロール、ピンドロールなどの抗不整脈剤、塩酸ヒドララジンなどの血圧降下剤、塩酸ジルチアゼム、ジビルダモール、ニフェジピン、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、プロバンチルニトレートなどの血管拡張剤、デキサメタゾン、プレドニゾンなどの副腎ホルモン剤、ナリジクス酸、サルファ剤などの化学療法剤、ブズルフェン、5-フルオロウラシル（5-FU）、ビンクリスチン、アドリアマイシン、テラルピシン、ブレオマイシン類、マイトマイシンC、シスプラチンなどの抗癌剤などがあげられる。

本発明において用いられる有機溶媒は、薬物を溶解するものであればとくに制限はないが、例えばエタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ペンシルアルコール、ジメチルスルホキシド（DMSO）等が単独もしくは混合して用いられる。該有機溶媒は水と混合して含水溶媒として用いられるが該含水溶媒中の水の含有率は5～100

ものであればとくに制限はないが、例えばベニシリン、セファロsporin系抗生物質、エリスロマイシン類、テトラサイクリン類、マクロライド系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、ホスホマイシン系抗生物質などの抗生物質系抗菌剤、アスピリン、スルピリン、パラアミノアセトフェノール、アンフェナクナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、パラアミノ安息香酸エチル、サリチル酸エチル、サリチル酸メチル、メフェナム酸、イブプロフェン、塩酸チアラミド、インドメタシンなどの解熱鎮痛消炎剤、アルファーマレイン酸クロルフェニラミン、ジフェニルピラリン、ジフェニヒドラミン、フマル酸クレマスチン、塩酸プロメタジンなどの抗ヒスタミン剤、ジアゼパム、クロルプロマジン、クロルジアゼポキシド、塩酸クロルプロマジン、スルピド、ハロベリドール、ロフラゼパ酸エチルなどの向精神剤、ビタミンA、B、C、D、Eなどのビタミン類、トルブタミドなどの糖尿病治療剤、乳酸ブレニラミン、ジギトキシン、ジブキシニンなどの強心剤、バルビツール

%が好ましい。含水溶媒は使用する薬物に応じ、酸、アルカリあるいは塩溶液として用いてもよい。

水膨潤性高分子とは、水を有効に含浸し膨潤する高分子であればとくに制限はないが、例えば、結晶質セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロースおよびセルロース誘導体、デンプン、コーンスターチ、ポテトスターチ、デキストリンなどのデンプンおよびデンプン誘導体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシポリエチレン、ポリエチレングリコールなどの合成高分子があげられる。

シリコンエラストマーとは、医学上許容できる液状シリコンゴムであればいずれでもよく、例えば、ポリジメチルシロキサン、ハイドロジェンポリシロキサンコポリマーまたはハイドロキシポリジメチルシロキサン、ハイドロジェンポリシロキ

サンコポリマーなどがあげられる。とくにダウコーニング社等のMDX-4210などが好ましい。

次に本発明の経皮吸収製剤の製造法について説明する。

薬物を含水溶媒に完全に溶解した後、水膨潤性高分子に含浸させペースト状の混合物とする。このペースト状の混合物をシリコンエラストマー中に均一に混合して成形する。この際、必要に応じて、可塑剤、防腐剤、安定化剤、可溶化剤、充填剤などを配合することができる。成形法はとくに制限はないが、例えば上記シリコンエラストマーを含む混合物を円盤状の型に流し込み、75℃、30分間加熱し、成形する。

本発明の経皮吸収製剤の組成は通常、医薬化合物0.01～50重量%、含水溶媒2～65重量%、水膨潤性高分子1～50重量%、シリコンエラストマー20～97重量%である。

本発明の経皮吸収製剤は、皮膚に投与したときに皮膚の角質層の水分含有量に左右されることな

く、製剤中に含まれる水分量により一定の薬物放出性を有する。また、製剤中の水分量を調整することにより、薬物の放出性を簡便に調整することができる。例えば、製剤中の水分量を低くすれば薬物放出性を低く保つことができ、また、水分量が高くすれば、薬物放出性を高く保つことができる。この水分量と薬物放出性は良い相関性があり、このため製剤中の水分量を調整することにより、所望の薬物放出性を得ることが可能である。

薬物放出性を簡便に調整することができれば、例えば、皮膚透過性の良好な薬物に対しては、放出を低く調整することにより、薬物の過剰投与を抑え、毒性の発現を防止することができ、皮膚透過性の悪い薬物に対しては、放出性を高く調整することにより薬物の皮膚透過率を向上させることができる。

次に実施例、参考例および実験例をあげて本発明をさらに具体的に説明する。

実施例1.

5-FUの0.15gを水24.85gに溶解し、

これをカルボキシメチルセルロースナトリウム (Ac-Pi-Sol, 旭化成社製) 20gに十分含浸させ、練合してペースト状の混合物を得た。

次にシリコンエラストマーMDX-4210 (ダウコーニング社製) に硬化剤を10重量%加えて均一に混合し、この55gを上記ペースト状の混合物に加えて均一に練合した後、直径20mm、深さ2mmのスチンレス製鋳型に充填し、75℃、30分間加熱して硬化および成形した。該製剤は5-FUを約0.15重量%含有していた。

実施例2.

5-FUの0.15gを水24.85gに溶解し、これを微結晶質セルロース (アビスルPH102, 旭化成社製) 20gに十分含浸させ、練合してペースト状の混合物を得た。次にシリコンエラストマーMDX-4210 (ダウコーニング社製) に硬化剤を10重量%加えて均一に混合し、この55gを上記ペースト状の混合物に加えて均一に練合した後、実施例1と同様に硬化および成形し、5-FUを約0.15重量%含む経皮吸収製剤を得た。

実施例3.

5-FUの0.15gを水24.85gに溶解し、これをポリビニルアルコール (デンカポバールK-20, 電気化学工業社製) 20gに十分含浸させ、練合してペースト状の混合物を得た。次にシリコンエラストマーMDX-4210 (ダウコーニング社製) に硬化剤を10重量%加えて均一に混合し、この55gを上記ペースト状の混合物に加えて均一に練合した後、実施例1と同様に硬化および成形し、5-FUを約0.15重量%含む経皮吸収製剤を得た。

実施例4.

5-FUの0.15gを水29.85gに溶解し、これをメチルセルロース (400cps, 半井化学社製) 20gに十分含浸させ、練合してペースト状の混合物を得た。次にシリコンエラストマーMDX-4210 (ダウコーニング社製) に硬化剤を10重量%加えて均一に混合し、この55gを上記ペースト状の混合物に加えて均一に練合した後、実施例1と同様に硬化および成形し、5-FUを約0.15重量%含む経皮吸収製剤を得た。

FUを約0.15重量%含む経皮吸収製剤を得た。

実施例5.

5-FUの0.15gを水39.85gに溶解する以外は実施例4と同様に行い、5-FUを約0.15重量%含む経皮吸収製剤を得た。

実施例6.

5-FUの0.15gを水49.85gに溶解する以外は実施例4と同様に行い、5-FUを約0.15重量%含む経皮吸収製剤を得た。

参考例1.

5-FUの0.15gを水24.85gに溶解し、これをシリコンエラストマーMDX-4210(ダウコーニング社製)に硬化剤を10重量%加えて均一に混合したもの72gに加えて均一に練合した後、実施例1と同様に硬化および成形し、5-FUを約0.15重量%含む経皮吸収製剤を得た。

参考例2.

5-FUの0.15gをカルボキシメチルセルロース(アビセルPH102, 旭化成社製)20g

製剤は、製剤中に含まれる水分量を高めるにつれて、薬物放出率が向上している。

実施例4, 5および6で得た製剤の24時間経過後の累積放出率とそれぞれの製剤中に含まれる水分量との関係を第3図に示した。本発明の製剤は、水分量と累積放出率が非常に良い相関性(相関係数=0.9999)を示している。

発明の効果

本発明により、シリコンエラストマーからの薬物放出性を一定に保つことができる経皮吸収製剤が提供される。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、実験例1の結果である経皮吸収製剤の累積放出率の経時変化を示す。

- 実施例1
- △- 実施例2
- 実施例3
- - 参考例1
- ▲- 参考例2

第2図は実験例2の結果である経皮吸収製剤の

と混合した。次にシリコンエラストマーMDX-4210(ダウコーニング社製)に硬化剤を10重量%加えて均一に混合し、この68gを上記混合物に加えて均一に練合した後、実施例1と同様に硬化および成形し、5-FUを約0.15重量%含む経皮吸収製剤を得た。

実験例1.

実施例1, 2および3、参考例1および2で得た直径20mm、厚さ2mmの円盤状の製剤を50mlの栓付き試験管中の水10mlに浸るように入れ、37℃でインキュベートし、時間経過による5-FUの累積放出率を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定した。その結果を第1図に示す。本発明の製剤は、含水溶媒または水膨潤性高分子を含まない参考例の製剤に比べ、薬物の放出率が向上している。

実験例2.

実施例4, 5および6で得た製剤を用いる以外は実験例1と同様に行い、5-FUの累積放出率を測定した。その結果を第2図に示す。本発明の

累積放出率の経時変化を示す。

- 実施例4
- 実施例5
- 実施例6

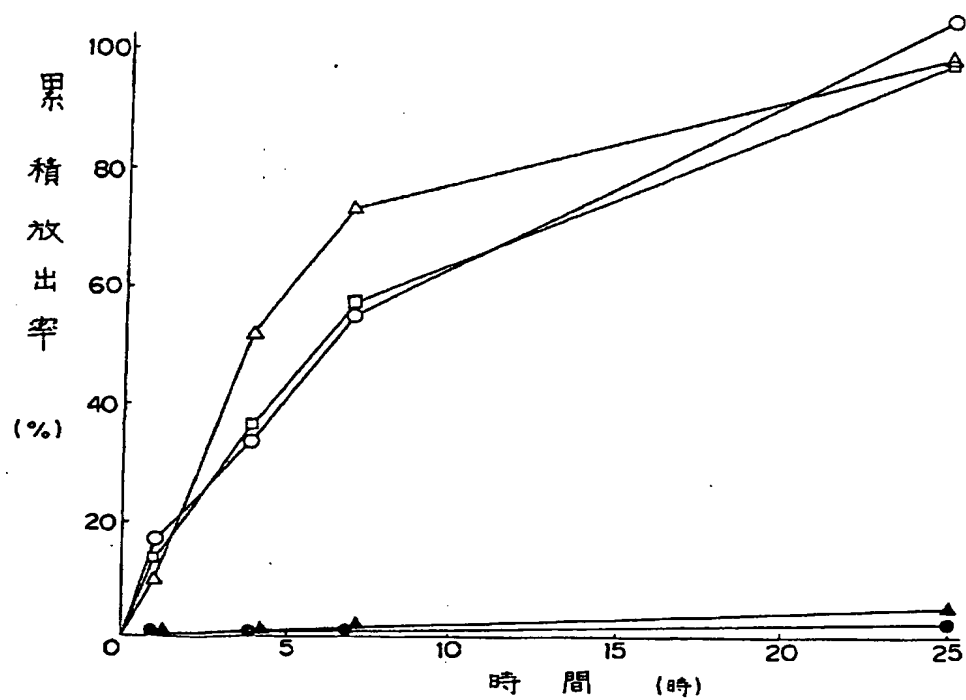
第3図は、実験例2の結果である経皮吸収製剤の累積放出率と水分量との関係を示す。

特許出願人(102)協和隆興工業株式会社

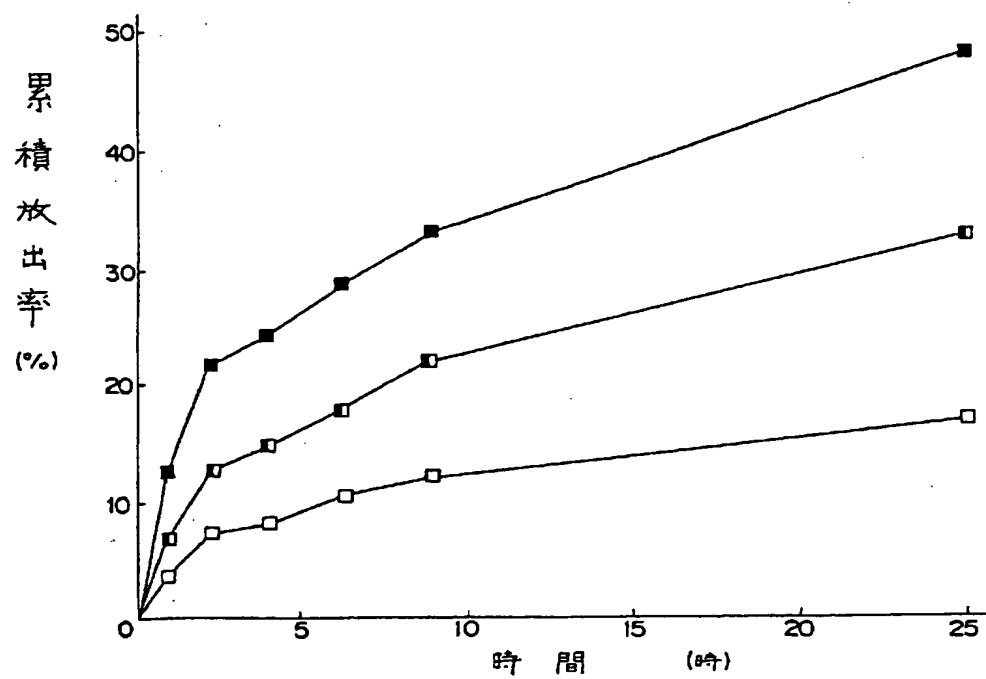
代表者 加藤幹夫



第1図



第2図



第3図

